

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Metamizolnatrij hidrat Kalceks 500 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 500 mg metamizolnatrij hidrata.

Jedna ampula (2 ml) sadrži 1000 mg metamizolnatrij hidrata.

Jedna ampula (5 ml) sadrži 2500 mg metamizolnatrij hidrata.

1 ml otopine za injekciju sadrži 32,71 mg natrija. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, gotovo bezbojna do smeđe-žuto obojena otopina, praktički bez vidljivih čestica.

pH otopine je 6,0-8,0 a osmolalnost 0,550-0,850 Osmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teška akutna ili kronična bol.

Vrućica koja ne odgovara na drugo liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Intravenska ili intramuskularna primjena preporučuje se samo gdje oralna primjena nije prikladna (npr. tijekom povraćanja, poremećaja gutanja, itd.). Treba uzeti u obzir činjenicu da se parenteralna primjena povezuje s visokim rizikom od anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija.

Jasan učinak može se očekivati 30 minuta nakon parenteralne primjene. Trajanje djelovanja je obično oko 4 sata.

Doziranje

Doziranje i način primjene ovisi o željenom analgetskom učinku i stanju bolesnika. Doziranje se određuje prema intenzitetu boli ili vrućice i individualnoj osjetljivosti odgovora na Metamizolnatrij hidrat Kalceks. Bitno je izabrati najnižu dozu koja kontrolira bol i vrućicu.

Ovisno o maksimalnoj dnevnoj dozi, pojedinačna doza može se uzimati do 4 puta dnevno u razmacima od 6-8 sati.

Odrasli i adolescenti

Odrasli i adolescenti u dobi od 15 godina (>53 kg) mogu uzimati do 1000 mg kao pojedinačnu dozu.

Sljedeća tablica prikazuje preporučene pojedinačne doze i maksimalne dnevne doze ovisno o težini ili dobi:

Tablica 1

Tjelesna težina	Pojedinačna doza	Maksimalna dnevna doza
-----------------	------------------	------------------------

kg	dob	ml	mg	ml	mg
5-8	3-11 mjeseci	0,1-0,2	50-100	0,4-0,8	200-400
9-15	1-3 godine	0,2-0,5	100-250	0,8-2,0	400-1000
16-23	4-6 godina	0,3-0,8	150-400	1,2-3,2	600-1600
24-30	7-9 godina	0,4-1,0	200-500	1,6-4,0	800-2000
31-45	10-12 godina	0,5-1,4	250-700	2,0-5,6	1000-2800
46-53	13-14 godina	0,8-1,8	400-900	3,2-7,2	1600-3600
> 53	≥ 15 godina	1,0-2,0*	500-1000*	4,0-8,0*	2000-4000*

*Ako je potrebno, pojedinačna doza može se povećati na 5 ml (što odgovara 2500 mg metamizola), a dnevna doza na 10 ml (što odgovara 5000 mg metamizola).

Posebne populacije

Starije osobe, oslabljeni bolesnici i bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina

Dozu treba smanjiti kod starijih osoba, kod oslabljenih bolesnika i onih sa smanjenim klirensom kreatinina, jer eliminacija metaboličkih produkata metamizola može biti produljena.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Budući da se brzina eliminacije smanjuje kad je funkcija bubrega ili jetre oštećena, potrebno je izbjegavati višestruke visoke doze. Smanjenje doze nije potrebno, ako se primjenjuje samo kraće vrijeme. Dosad nije bilo dovoljno iskustva s dugoročnom primjenom metamizola kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i bubrega.

Pedijatrijska populacija

Za doziranje, vidjeti Tablicu 1.

Kod djece i adolescenata do 14 godina starosti, 8-16 mg metamizola po kg tjelesne težine može se dati kao pojedinačna doza. U slučaju vrućice, doza od 10 mg metamizola po kg tjelesne težine općenito je dovoljna za djecu.

Način primjene

Za intravensku, intramuskularnu primjenu.

Važno je osigurati da se prekine ubrizgavanje lijeka na prvi znak anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.8). Tijekom parenteralne primjene bolesnik treba biti u horizontalnom položaju te pod strogim medicinskim nadzorom.

Kako bi se umanjio rizik hipotenzivne reakcije, intravenska injekcija mora se primijeniti vrlo polako, tj. ne više od 1 ml (500 mg metamizola) po minuti. Budući da se ne može isključiti da je hipotenzivna reakcija nakon injekcije ovisna o dozi, moraju se vrlo pažljivo razmotriti indikacije za parenteralnu primjenu pojedinačne doze veće od 1 g metamizola (vidjeti dio 4.4).

Zbog nuspojava, lijek nije pogodan za dugoročnu (mjeseci) primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge pirazolone (npr. fenazon, propifenazon) ili pirazolidine (npr. fenilbutazon, oksifenbutazon) ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- agranulocitoza u povijesti bolesti uzrokovana metamizolom, drugim pirazonima ili pirazolidinima;
- hipotenzija ili nestabilna hemodinamika;
- oštećenje funkcije koštane srži ili bolesti hematopoetskog sustava;
- analgetička astma ili analgetička intolerancija tipa urtikarije-angioedema tj. bolesnici s poznatom pojavom bronhospazma ili drugim anafilaktoidnim reakcijama (npr. urtikarija, rinitis, angioedema) nakon primjene salicilata, paracetamola ili drugih nenarkotičkih analgetika, npr. diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen;

- akutna intermitentna hepatička porfirija (rizik od napadaja porfirije);
- urođeni deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (rizik od hemolize);
- treće tromjesečje trudnoće.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza

Liječenje metamizolom može uzrokovati agranulocitozu, koja može biti smrtonosna (vidjeti dio 4.8). Može se pojaviti čak i nakon što je metamizol ranije bio primjenjivan bez komplikacija.

Agranulocitoza uzrokovana metamizolom je idiosinkratska nuspojava. Neovisna je o dozi i može se pojaviti bilo kada tijekom liječenja, čak i nedugo nakon prekida liječenja.

Bolesnike je potrebno uputiti da prekinu liječenje i odmah potraže liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kakvih simptoma koji upućuju na agranulocitozu (npr. vrućica, zimica, grlobolja i bolne promjene na sluznici, osobito u ustima, nosu i grlu ili u genitalnom ili analnom području).

Ako se metamizol primjenjuje zbog vrućice, neki od ranih simptoma agranulocitoze možda neće biti prepoznati. Slično tome, simptomi mogu biti prikriveni i u bolesnika koji primaju antibiotsku terapiju.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na agranulocitozu, potrebno je odmah napraviti kompletnu krvnu sliku (uključujući diferencijalnu krvnu sliku), a liječenje se mora prekinuti dok se čekaju rezultati pretraga. Ako se agranulocitoza potvrdi, liječenje se ne smije ponovno uvesti (vidjeti dio 4.3).

Pancitopenija

U slučaju pancitopenije, liječenje se mora odmah obustaviti, a kompletna krvna slika mora se nadzirati dok se ne popravi.

Bolesnike treba savjetovati da odmah zatraže liječnički savjet, ako oni razviju znakove i simptome koji upućuju na poremećaje krvi (npr. opća slabost, infekcija, ustrajna vrućica, pojava modrica, krvarenje, bljedilo) tijekom liječenja metamizolom.

Teške kožne reakcije

Kod liječenja metamizolom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. *Severe life-threatening Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili smrtonosne.

Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pomno pratiti kožne reakcije.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na pojavu ovih reakcija, nužno je odmah prekinuti primjenu metamizola te se ne smije ni u jednom trenutku ponovno započeti (vidjeti dio 4.3).

Anafilaktički šok

Uglavnom se razvija kod osjetljivih bolesnika, stoga je potrebno propisati metamizol uz oprez kod bolesnika s astmom ili atopijom (vidjeti dio 4.3).

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije

Kad se izabire način primjene, potrebno je uzeti u obzir da se parenteralna primjena povezuje s većim rizikom anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija.

Nužno je prekinuti ubrizgavanje lijeka na prvi znak anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.8) kako bi se smanjio rizik od izolirane hipotenzivne reakcije na minimum.

Postoji značajan rizik od teških anafilaktoidnih reakcija na metamizol kod sljedećih bolesnika (vidjeti dio 4.3):

- bolesnici s bronhalnom astmom, osobito s istovremenim rinitisom s polipima;
- bolesnici s kroničnom urtikarijom;
- bolesnici s preosjetljivošću na alkohol, npr. bolesnici koji odgovaraju na čak i najmanje količine alkohola suzenjem, kihanjem i crvenilom lica. Nepodnošenje alkohola može biti simptom od ranije neprepoznatog sindroma analgetičke astme;
- bolesnici s preosjetljivošću na bojila (npr. tartrazin) ili konzervanse (npr. benzoate).

Prije primjenjivanja metamizola, potrebno je provesti detaljnu povijest bolesti. U slučaju bolesnika koji su skloni određenom riziku od anafilaktoidnih reakcija, metamizol se može primijeniti samo nakon pažljive procjene mogućih rizika i koristi liječenja. Ako se primjena metamizola pravilno procijeni, čak i pod ovim okolnostima, potreban je prikladan zdravstveni nadzor te se moraju poduzeti mjere za rješavanje mogućeg šoka.

Izolirane hipotenzivne reakcije

Primjena metamizola može uzrokovati izolirane hipotenzivne reakcije (vidjeti dio 4.8). Čini se da su te reakcije ovisne o dozi i da je veća vjerojatnost njihovog pojavljivanja nakon parenteralne primjene. Dodatno, rizik od teških hipotenzivnih reakcija ove vrste je povećan:

- ako se intravenska injekcija primjenjuje brzo;
- kod bolesnika s hipotenzijom, deplecijom volumena ili dehidracijom ili nestabilnom cirkulacijom ili početnim zatajenjem cirkulacije;
- kod bolesnika s visokom vrućicom.

Budući da se ne može isključiti da je hipotenzivna reakcija nakon ubrizgavanja ovisna o dozi, indikacije za parenteralnu primjenu pojedinačne doze veće od 1 g metamizola moraju se vrlo pažljivo razmotriti (vidjeti dio 4.2).

Primjena metamizola mora se pravilno razmotriti te ako se metamizol primjenjuje čak i pod ovim okolnostima, potreban je strogi zdravstveni nadzor. Preventivne mjere (hemodinamička stabilizacija) potrebne su kako bi se smanjio rizik od hipotenzivnih reakcija.

Kod bolesnika za koje je apsolutno bitno izbjegavati ikakvo snižavanje krvnog tlaka, tj. bolesnici s teškom koronarnom bolesti srca ili bolesnici sa značajnom stenozom krvnih žila koje opskrbljuju mozak, metamizol se može primjenjivati samo pod strogim nadziranjem kardiovaskularnih funkcija. Kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega i/ili jetre preporučuje se izbjegavati visoke doze metamizola, budući da je brzina eliminacije metamizola kod tih bolesnika smanjena (vidjeti dio 4.2). Važno je osigurati da se ubrizgavanje lijeka prekine na prvi znak anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (vidjeti dio 4.8), a rizik od izolirane hipotenzivne reakcije smanji na minimum primjenom intravenske injekcije vrlo sporo (ne više od 1 ml/minuta) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre uzrokovano lijekom

Zabilježeni su slučajevi akutnog hepatitisa pretežno hepatocelularnog uzorka kod bolesnika liječenih metamizolom, s nastupom od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znakovi i simptomi uključuju povišene jetrene enzime u serumu s ili bez žutice, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, vrućica i eozinofilija) ili popraćene obilježjima autoimunog hepatitisa. Većina se bolesnika oporavila po prekidu liječenja metamizolom; unatoč tome, u izoliranim slučajevima zabilježeno je napredovanje do akutnog zatajenja jetre koje zahtijeva transplantaciju jetre. Mehanizam oštećenja jetre izazvanog metamizolom nije jasno razjašnjen, ali podaci upućuju na imunoalergijski mehanizam. Bolesnike treba uputiti da se obrate svojem liječniku u slučaju pojave simptoma koji upućuju na oštećenje jetre. Kod takvih bolesnika treba ukinuti metamizol te je potrebno procijeniti funkciju jetre. Metamizol se ne smije ponovno uvoditi kod bolesnika s epizodom oštećenja jetre tijekom liječenja metamizolom, za koje nije utvrđen nijedan drugi uzrok oštećenja jetre.

Metamizolnatrij hidrat Kalceks sadrži natrij

U dnevnoj dozi do 0,7 ml ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija. Ako se primjenjuje dnevna doza od 0,8 ml ili veća (što odgovara više od 1 mmol natrija) sljedeće treba uzeti u obzir: Ovaj lijek sadrži 32,71 mg natrija po ml otopine, što odgovara 1,64 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetička indukcija metabolizirajućih enzima

Metamizol može inducirati metabolizirajuće enzime, uključujući CYP2B6 i CYP3A4. Istodobna primjena metamizola s bupropionom, efavirenzom, metadonom, valproatom, ciklosporinom, takrolimusom ili sertralinom može prouzročiti smanjenje koncentracije ovih lijekova

u plazmi s potencijalnim smanjenjem kliničke djelotvornosti. Stoga, preporučuje se oprez kada se istodobno primjenjuje metamizol; klinički odgovor i/ili razine lijeka potrebno je nadzirati po potrebi.

Metamizol može povećati hematološku toksičnost metotreksata, osobito kod starijih bolesnika. Potrebno je izbjegavati primjenu takve kombinacije.

Kombinacija metamizola s acetilsalicilatnom kiselinom može rezultirati smanjenim učinkom acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita. Stoga, preporučuje se oprez kod bolesnika koji primjenjuju niske doze acetilsalicilatne kiseline za prevenciju srčanih udara.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o primjeni metamizola kod trudnica.

Na temelju objavljenih podataka o trudnicama izloženima metamizolu tijekom prvog tromjesečja (n=568) nije identificiran dokaz o teratogenim ili embriotoksičnim učincima. U odabranim slučajevima mogu biti prihvatljive pojedinačne doze metamizola tijekom prvog i drugog tromjesečja, kad ne postoje druge opcije liječenja. Međutim, općenito se primjena metamizola ne preporučuje tijekom prvog i drugog tromjesečja. Primjena tijekom trećeg tromjesečja povezuje se s fetotoksičnošću (oštećenje funkcije bubrega i konstrikcija duktusa arteriozusa) pa je stoga primjena metamizola kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). U slučaju nehotične primjene metamizola tijekom trećeg tromjesečja, potrebno je ultrazvukom i ehokardiografijom kontrolirati amnijsku tekućinu i duktus arteriozus.

Metamizol prolazi placentarnu barijeru.

Kod životinja metamizol inducira reproduktivnu toksičnost, ali ne teratogenost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Produkti razgradnje metamizola prelaze u majčino mlijeko u značajnim količinama pa se rizik za dojenče ne može isključiti. Zbog toga se tijekom dojenja ponovljena primjena metamizola osobito mora izbjegavati. U slučaju pojedinačne primjene metamizola, majkama se savjetuje sakupljanje i bacanje izdojenog mlijeka tijekom 48 sati nakon doze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U preporučenim dozama ovaj lijek ne utječe na bolesnikovu sposobnost da reagira i koncentrira se. Prekoračenje preporučene doze može uzrokovati pogoršanje koncentracije i brzinu reakcije, osobito u kombinaciji s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Prijavljene su teške kožne nuspojave povezane s liječenjem metamizolom, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave su navedene u Tablici 2 koristeći MedDRA konvenciju učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	Aplastična anemija, agranulocitoza i pancitopenija, uključujući fatalne slučajeve, leukopenija i trombocitopenija. ¹
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko	Anafilaksa, anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije: kožni i mukozni simptomi (kao što su

	svrbež, pečenje, crvenilo, koprivnjača, oticanje), dispneja i gastrointestinalni simptomi. U teškim slučajevima: generalizirana urtikarija, teški angioedem (uključujući angioedem grkljana), teški bronhospazam, srčana aritmija, pad krvnog tlaka (čemu nekad prethodi povišenje krvnog tlaka) i cirkulatorni šok. ² Napadaji astme (kod bolesnika sa sindromom analgetske astme).
Nepoznato	Kounisov sindrom.
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Izolirane hipotenzivne reakcije. ³
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Oštećenje jetre izazvano lijekom, uključujući akutni hepatitis, žuticu, povišene jetrene enzime (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Rijetko	Osip
Nepoznato	Fiksirano izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo rijetko	Pogoršanje poremećaja funkcije bubrega. ⁴
Nepoznato	Intersticijski nefritis.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Reakcija na mjestu injekcije (bol ili lokalna reakcija uključujući flebitis).

¹ Smatra se da su te reakcije imunološke prirode. Mogu se javiti bez obzira na prethodnu ponavljaju primjenu metamizola bez komplikacija. Simptomi trombocitopenije su sklonost krvarenju i pojavljivanje petehije na koži ili sluznicama.

² Mogu se javiti bez obzira na prethodnu ponavljaju primjenu metamizola bez komplikacija; može se razviti tijekom injekcije ili par sati nakon; ipak, uobičajeno je da se pojave tijekom prvog sata nakon primjene.

³ Izolirane prolazne hipotenzivne reakcije (moguće farmakološki inducirane, bez ostalih pratećih znakova anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija) mogu se razviti nakon primjene; u rijetkim slučajevima, ove reakcije imaju oblik kritičnog smanjenja krvnog tlaka. Brza intravenska injekcija može povećati rizik od takve hipotenzivne reakcije.

⁴ Može se javiti osobito kod bolesnika s bolesti bubrega u povijesti bolesti, akutno pogoršanje bubrežne funkcije (akutno zatajenje bubrega, u nekim slučajevima oligurija, anurija ili proteinurija). U rijetkim slučajevima, može se pojaviti akutni intersticijski nefritis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Reakcije kao mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, pogoršanje funkcije bubrega/akutno zatajenje bubrega (npr. zbog intersticijskog nefritisa), rijetki simptomi središnjeg živčanog sustava (omaglica, somnolencija, koma, konvulzije) i pad krvnog tlaka (ponekad napredujući do šoka), kao i srčana aritmija (tahikardija) prijavljene su nakon akutnog predoziranja. Izlučivanje bezopasnog metabolita (rubazonske kiseline) može uzrokovati crveno obojenje urina nakon vrlo visokih doza.

Liječenje

Nema specifičnog antidota. Glavni metabolit metamizola 4-N-metilaminoantipirin može se ukloniti hemodijalizom, hemofiltracijom, hemoperfuzijom ili filtracijom plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali analgetici i antipiretici, pirazoloni,
ATK oznaka: N02BB02

Metamizol je analgetik tipa pirazola s analgetičkim, antipiretičkim i spazmolitičkim učincima. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Neki podaci pokazuju da metamizol i njegov glavni metabolit 4-N-metilaminoantipirin mogu imati kombinirani središnji i periferni mehanizam djelovanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon intravenske doze, poluvijek metamizola u plazmi otprilike je 14 minuta.

Biotransformacija

Glavni aktivni metabolit je 4-N-metilaminoantipirin (MAA). Uglavnom su MAA, a u nekoj mjeri 4-aminoantipirin (AA) koji doprinose kliničkom učinku. Vrijednosti AUC-a za AA iznose približno 25 % od AUC-a za MAA. Metaboliti 4-acetilaminoantipirin (AAA) i 4-formilaminoantipirin (FAA) nemaju klinički učinak. Farmakokinetika svih metabolita je nelinearna. Potrebna su dodatna ispitivanja za pridavanje kliničke značajnosti ovom nalazu. Nakupljanje metabolita tijekom kratkotrajnog liječenja ima mali klinički značaj.

Stupanj vezanja na proteine je 58 % za MAA, 48 % za AA, 18 % za FAA i 14 % za AAA.

Eliminacija

Otprilike 96 % radioaktivno obilježenog metamizola bilo je izlučeno u urinu i oko 6 % u fecesu. Od toga 3 %±1 % bilo je MAA, 6 %±3 % – AA, 26 %±8 % – AAA, 23 %±4 % – FAA.

Posebne populacije

Starije osobe

Kod starijih bolesnika, izloženost (AUC) se produljuje za 2 do 3 puta.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega nisu se opsežno ispitivali. Dostupni podaci navode da je smanjena eliminacija određenih metabolita (AAA i FAA).

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s cirozom jetre, poluvijek MAA i FAA nakon pojedinačne doze produljuje se 3 puta (10 sati), dok nije bilo prijavljeno produljenje za AA i AAA.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Minimalni LD metamizola kod miševa i štakora: otprilike 4000 mg/kg tjelesne težine oralno; otprilike 2300 mg metamizola po kg tjelesne težine ili 400 mg MAA po kg tjelesne težine intravenski. Znakovi intoksikacije uključuju tahipneju, sedaciju te predsmrtne konvulzije.

Kronična toksičnost

Intravenske injekcije metamizola na štakorima (150 mg/kg/dan) i psima (50 mg/kg/dan) bile su podnošljive nakon razdoblja od 4 tjedna.

Kronična toksikološka ispitivanja provedena su na štakorima i psima nakon oralne primjene u razdoblju od 6 mjeseci. Dnevne doze do 300 mg/kg tjelesne težine kod štakora te do 100 mg/kg kod pasa nisu prouzročile nikakve znakove intoksikacije. Veće doze kod obje vrste uzrokovale su promjene u kliničkoj kemiji seruma te hemosiderozu u jetri i slezeni; također su uočeni znakovi anemije i toksičnosti koštane srži.

Mutagenost

I pozitivni i negativni rezultati detaljno su opisani u literaturi. Međutim, *in vitro* i *in vivo* ispitivanja sa specifičnim Hoechst materijalom za odvajanje nisu donijela nikakve naznake mutagenih sposobnosti.

Kancerogeneza

Cjeloživotna ispitivanja na štakorima i štakorima NMRI nisu pokazala kancerogene učinke metamizola.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja na štakorima i zečevima nisu ukazala na teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

1 M otopina kloridne kiseline (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6 zbog mogućih inkompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon otvaranja ampule: lijek treba odmah primijeniti.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je 6 sati na temperaturi od 25 °C nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida ili Ringerovom otopinom.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je 20 minuta na temperaturi od 25 °C nakon razrjeđivanja s 5%-tnom otopinom glukoze.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ili 5 ml otopine u smeđoj staklenoj ampuli hidrolitičke klase vrste I.

5 ampula se pakiraju u podložak. 1, 2 ili 20 podložaka se stavljaju u vanjsko kartonsko pakiranje.

Veličine pakiranja: 5, 10 ili 100 ampula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju može se razrjeđivati koristeći 5 %-tnu otopinu glukoze, 0,9 %-tnu otopinu natrijevog klorida ili Ringerovu otopinu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-189576938

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.12.2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.06.2025.